

16員環テトラエンマクロライド・ヒグロリジンの全合成研究

学位論文内容の要旨

1. はじめに

ヒグロリジンおよびバフィロマイシン類は、*Streptomyces sp.*の菌代謝物として単離構造決定された化合物である。これらの化合物は近年発見された細胞内v-ATPaseを極めて特異的に阻害することから、生体機能解明のための分子プローブや新たな作用機序に基づく骨粗しょう症治療薬のリード化合物として期待されている。

筆者は三次元立体構造ならびに生物活性への興味から、構造活性相関を行うことを念頭に、これらマクロライド類全般に適用可能な効率的かつ高立体選択的な合成法を確立することを目的とした。そこでこれらの化合物のうち未だその立体化学の決定されていないヒグロリジン(1)及び関連誘導体の合成に着手した。今回1の初全合成を達成するとともに、あわせて絶対立体配置を決定できたので以下に報告する。

2. 合成計画

筆者は1の立体化学を、Coreyらが¹H-NMRと分子力場計算をもとに提案した相対立体配置ならびに構造類縁体であるバフィロマイシンA₁の絶対立体配置をもとに推定し、その逆合成解析を行なった。1をC17-C18位間で切断したC1-C17フラグメント(2)およびC18-C25フラグメント(3)に分割し、両者をジアステレオ選択的アルドール反応によりカップリングすることとした。2は対応するセコ酸(4)より合成可能であり、さらに4はC12-C13位間で切断したC1-C12フラグメント(5)とC13-C17フラグメント(6)のアルドール反応により得られると考えた。

3. C1-C12フラグメントの合成

文献記載の方法に基づき1のC6, 7, 8位の三連続不斉中心を構築した。本フラグメントに存在する3箇所の三置換オレフィンの立体選択的な構築は、C10-C11位に関してはアルキンに対するCp₂ZrCl₂-Me₃Alを用いたカルボメタレーションにより、C1-C5位のα,β,γ,δ-不飽和エステル部はWittig反応とHomer-Emmons反応により達成した。なおC7位の水酸基の保護基に関してはTBS基のままでは最終段階での脱保護が困難であったため、より緩和な条件で脱保護可能なTES基に切り替えた。

4. C13-C17フラグメントの合成

本フラグメントについてはEvansらのアルドール反応によりC15, C16位の2つの不斉中心ならびに必要な炭素骨格を構築した後、保護基の導入およびオレフィン部の酸化開裂を経て目的とする6を短工程かつ高収率で得た。

5. C18-C25フラグメントの合成

C22, C23位の不斉中心をEvansらのアルドール反応により構築後、常法に基づきWeinreb amideに変換した。次にこのアミドに対してGrignard試薬を作用させ必要な炭素鎖を導入した。

C21位の不斉中心に関しては、 $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ を用いたジアステレオ選択的な還元を機軸として、望みとするC21位が β 配置であるアルコール(7)を10:1の選択性で得た。7のジオールをシリレンとして保護した後、エキソオレフィンをケトンへと変換し、目的とする3へと導いた。

6. セコ酸7への変換

5と6のカップリング反応は LiHMDS-ZnCl_2 を用いたアルドール反応により高収率で達成することができた。得られたアルドール付加体をジエノンへと変換した後、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ によるキレーション還元によりC14位不斉中心を構築した。C14位水酸基をメチル化後、エステル部を加水分解し、2級水酸基の脱保護の後に4を得た。

7. マクロラクトン化

マクロライド合成の鍵工程であるマクロラクトン化反応は、セコ酸およびその閉環体の三次元立体構造に大きな影響を受ける。したがってそれらの安定コンホメーションは、この反応を行なう上で重要な情報を提供するものと考えられる。すなわちマクロ環化反応が効率的に進行するためには、セコ酸とその閉環体ラクトンが類似したコンホメーションをとり、反応点となるセコ酸のC1位カルボキシル基とC15位水酸基が空間的に近接することが重要であると考えられる。そこでセコ酸とマクロラクトンのモデル化合物としてそれぞれ8および9を設定としてCONFLEX3を用いた分子力場計算を行った。その結果、8はC4位、C6位、C8位の連続するメチル基間の1,3-allylic strainと1,3-syn-pentane interaction、さらにC1位カルボニル基とC15位水酸基間の水素結合によりC6位とC9位でコーナーを形成し、分子全体が巻き込んだ構造をとることが有利であることが示された。したがってセコ酸が閉環する際大きなコンホメーション変化を必要としないことから、効率よく閉環することが期待された。

上記の計算結果を踏まえ山口法によるマクロラクトン化反応を試みたところ、トリクロロベンゾイルクロリドとの混合酸無水物の調製段階で、混合酸無水物10と自己酸無水物11の混合物(10:11=6:4)が得られることが分かった。11が生成する原因は不明であるが、近年マクロラクトン化反応において最もよく用いられている山口法に一つの問題点を残すこととなった。なお現在のところ、4とDMAPのトルエン溶液に45℃にてトリクロロベンゾイルクロリドを加えることにより目的とするマクロラクトン12を収率52%で得ることに成功している。本結果はその収率において満足のいくものではないものの、45℃という緩和な条件下、1時間以内に12を与えたことから、合成したセコ酸は閉環に有利なコンホメーションをとるという当初の予測が支持されたものと考えている。また、実際の合成中間体である4と12の $^1\text{H-NMR}$ のカップリング定数を比較したところ、よく類似した値をとることからも、両者は相同性の高いコンホメーションをとることが示された。

8. 側鎖の導入およびヒグロリジンへの変換

12をアルデヒド2へと変換後、Evansらのバフィロマイシン A_1 の合成における知見をもとに、 $\text{PhBCl}_2\text{-}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ を用いたアルドール反応により3の導入を行なった。しかし目的とする立体化学をもつアルドール付加体13を収率45%で得たものの、対応するジアステレオマー14が15%得られ、そのジアステレオ選択性は低いものであった。13をTHF溶液中TBAF-AcOHで処理することにより、C21、C23位シリレン基とC7位TMS基の除去を同時に行ないヘミアセタールへ導いた。C21位フマル酸ユニットは、フマル酸をヨードエタノールとのハーフエステルとしてEDCを縮合剤に用いて導入した。ヨードエチル基は低温下亜鉛を用いた緩和な条件での脱保護が可能であり、目的とする1を高収率で得ることに成功した。化学合成により得られた1は天然より得られたヒグロリジンと各種スペクトルデータならびに比旋光度がよく一致することから、ヒグロリジンの絶対立体配置は合成した化合物と同一であることが明かになった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 本 俊 一

副 査 教 授 森 美和子

副 査 助教授 浜 田 辰 夫

副 査 講 師 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

16員環テトラエンマクロライド・ヒグロリジンの全合成研究

本論文は16員環マクロリド抗生物質ヒグロリジンの全合成に関するものである。著者が標的化合物に設定したヒグロリジンは1982年に瀬戸らにより *Streptomyces hygroscopicus* の培養液から単離された化合物である。その平面構造は決定されていたが、相対配置ならびに絶対配置については分子力場計算や高分解能NMRを駆使した推定構造が提示されているのみであった。また、ヒグロリジンの類縁化合物にはバフィロマイシンやコンカナマイシンとよばれる一連の化合物が知られている。近年、これら化合物群は、細胞内のv-ATPaseを極めて特異的に阻害することが見いだされたことから、特異な構造様式に基づく合成対象化合物としての魅力のみならず、生体機能解明のための分子プローブとして生化学・薬理学の分野でも注目されている。

今回著者はヒグロリジンをC1-C12、C13-C17、C18-C25フラグメントの3つに分割し、収束型経路による立体選択的な全合成を行なった。

C1-C12フラグメントに関しては、合成上問題となる3つの三置換オレフィンを $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-Me}_3\text{Al}$ を用いたカルボメタレーション、Wittig反応および Horner-Wadsworth-Emmons反応を用いることにより構築した。C13-C17フラグメントに関しては、*N*-プロピオニル-2-オキサゾリジノンとメタクロレインとの Evans アルドール反応により2つの不斉中心ならびに必要な炭素骨格を導入した後、官能基変換を行ない目的とするフラグメントを合成した。C18-C25フラグメントについては、Evans アルドール反応ならびに $\text{Me}_4\text{NHB(OAc)}_3$ によるジアステレオ選択的な還元反応によりその合成を行なった。

各フラグメントのカップリングはいずれもアルドール反応により達成した。まずC1-C12フラグメントとC13-C17フラグメントとのカップリングを LiHMDS-ZnCl_2 により行なった後、C14位不斉中心を $\text{Zn(BH}_4)_2$ によるケトンの立体選択的還元により構築し、セコ酸へと導いた。一般にマクロライド合成の鍵工

程であるマクロラクトン化反応は、セコ酸およびその閉環体の三次元立体構造に大きな影響を受けることが知られている。著者は、マクロラクトン化反応が効率良く進行するためには、セコ酸と閉環体が類似したコンホメーションをとり、反応点となるセコ酸のC1位カルボキシル基とC15水酸基が空間的に近接することが重要であると考えた。そこで、マクロラクトン化反応に先立ち、セコ酸と閉環体のモデル化合物について分子力場計算を適用し、それぞれのコンホメーション解析を行なった。その結果、合成したセコ酸は閉環に適した構造をもつと予測された。この予測をもとに実際に山口法を機軸とするマクロラクトン化を行なったところ、緩和な条件下短時間で目的とする閉環体を与えた。また¹H-NMRスペクトルの比較からセコ酸とマクロラクトンが極めて近いコンホメーションをとることが判明した。この意味で、計算結果を支持する結果を得ることができたが、最高収率は52%と満足のいく結果は得られなかった。著者は環化収率の低下を招く原因の一つは、混合酸無水物の調製段階で副生する自己酸無水物にあると考えている。なお、山口法によるマクロラクトン化反応において自己酸無水物副生の報告例はなく、副生の要因については今後の課題となっている。

マクロラクトン環をもつC1-C17フラグメントとC18-C25フラグメントのPhBCl₂-^tPr₂NEtを用いたアルドール反応は、立体選択性に問題を残しているものの、目的とする立体配置を有する付加体を主生成物として得た(*anti*-Felkin : Felkin = 3 : 1)。著者はこの反応において、C18-C25フラグメントのC22位メチル基の立体化学がアルデヒドの面選択性に大きな影響を与えることを明らかにした。

最終段階のC21位水酸基へのフマル酸導入は、EDCを縮合剤として用いフマル酸をヨードエタノールとのハーフエステルとして位置選択的に導入することにより、その後の脱保護も含めて高収率で達成することができた。

著者の合成したヒグロリジンは、天然より得られるヒグロリジンと同一のスペクトルデータならびに比旋光度を示したことから、ここにヒグロリジンの立体化学を決定することができた。

以上、著者はヒグロリジンの初全合成を達成するとともにその絶対立体配置を明らかにした。さらに本合成法の開発は、今後のヒグロリジン類の構造活性相関に不可欠な類縁体合成研究に大きく寄与するものであると考えられる。

従って、審査委員会は牧野一石氏の論文が博士(薬学)の学位を受けるのに十分値するものと認めた。